

3D Printing Principle and Technology of Artificial Bone

3D打印人工骨原理与技术

帅词俊 刘景琳 彭淑平 吴萍 著

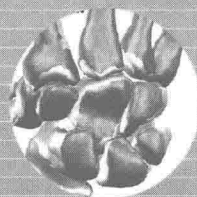
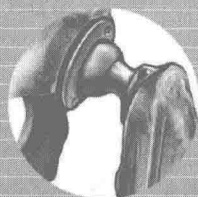
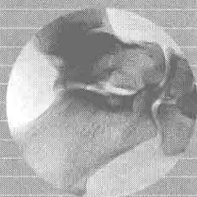
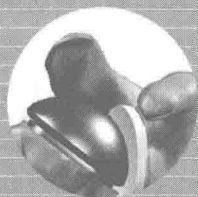


中南大学出版社
www.csupress.com.cn

3D Printing Principle and Technology of Artificial Bone

3D打印人工骨原理与技术

帅词俊 刘景琳 彭淑平 吴萍 著



中南大学出版社
www.csupress.com.cn

图书在版编目(CIP)数据

3D 打印人工骨原理与技术 / 帅词俊等著.

—长沙:中南大学出版社,2016.3

ISBN 978-7-5487-2195-6

I.3...II.帅...III.人工骨-研究 IV.R318.17

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 061756 号

3D 打印人工骨原理与技术

帅词俊 刘景琳 彭淑平 吴 萍 著

☐责任编辑 谭 平

☐责任印制 易红卫

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-88876770

传真:0731-88710482

☐印 装 长沙超峰印刷有限公司

☐开 本 720×1000 1/16 ☐印张 15.5 ☐字数 300 千字

☐版 次 2016 年 3 月第 1 版 ☐印次 2016 年 3 月第 1 次印刷

☐书 号 ISBN 978-7-5487-2195-6

☐定 价 68.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

前言

骨缺损和骨折已成为影响人们健康和生活的严重社会问题。据统计,全球每年大约进行 220 万例移植骨手术来进行骨愈合、缺陷填补或脊髓病变修复。全球每年受骨质疏松症影响的人有 1000 万,预计到 2020 年这个数字将会达到 1400 万。在美国有超过 620 万骨折患者,其中有超过 10% 不能正常愈合,对我国这样拥有 13 亿人口的大国来说,潜在的市场需求是显而易见的。全球范围内对骨移植替代物需求的增长以及目前治疗的缺陷激发了人们对骨替代物的探索。

骨组织工程是利用生物活性材料,研制具有仿生结构的人工骨,再通过体外培养的方法修复器官及组织。该学科的出现为治疗骨缺损提供了一条新的途径,且已成为骨修复领域的发展趋势。骨组织工程的研究热点是寻找兼顾优良生物学性能和力学性能的人工骨。人工骨作为成骨细胞的载体,起着为成骨细胞的生长提供充足的营养物质和生存空间的重要作用,是骨组织再生的桥梁。因此研究人工骨的制备工艺,探索人工骨最佳的材料属性、三维结构、机械强度和生物学性能具有重要意义。

选择性激光烧结技术(3D 打印技术)是一种利用激光作为能量源烧结粉末材料加工成型的快速成型技术。它集成了计算机辅助设计/制造技术、数控技术、激光技术和材料科学等先进技术,可以在不使用任何工装模具的条件下快速制造任意复杂结构的实体模型和产品。该技术具有成型材料范围广、材料利用率高、成型精度高、可以制造任意复杂形状等优点。因此,选择性激光烧结技术是当前发展迅速、应用广泛的快速原型制造技术之一,也是制备人工骨的理想技术。

本书以面向临床需求的高性能人工骨制造为核心,增强其机械和生物性能,从而实现骨再生修复的目标,结合人工骨激光 3D 打印成型、多孔结构可控制备、干细胞定向诱导分化等制造工艺,开展了系统的基础与技术研究,解决了常规陶瓷人工骨脆性大、韧性低以及诱导成骨能力不足等一系列难题。

本书由中南大学和湘潭大学长期从事激光生物制造领域相关研究和教学工作的教师编写而成。其中,人工骨支架的微结构分析和烧结机理部分由帅词俊撰写;激光烧结工艺部分由刘景琳撰写,生物活性实验部分由彭淑平撰写,细胞培

养实验部分由吴萍撰写。另外，感谢高成德、冯佩、聂毅、杨博、李鹏健、庄静宇、韩子凯和邓俊杰等研究生为本书撰写所进行的测试、插图、编排和整理等工作。最后，在撰写本书过程中，参阅了大量的国内外文献，在此向这些文献的作者表示感谢。

人工骨支架材料和制备技术发展日新月异，本书内容若有不妥之处，欢迎专家学者以及使用本书的教师、学生和工程技术人员提出宝贵意见，以便今后不断改进。

著者

2016 年 3 月

目 录

第1章 绪 论	(1)
1.1 人工骨概述	(1)
1.1.1 人工骨市场需求	(1)
1.1.2 人工骨性能要求	(2)
1.1.3 人工骨材料分类	(2)
1.2 人工骨支架的制备方法	(4)
1.2.1 传统制备方法	(4)
1.2.2 快速成型制备方法	(6)
1.3 人工骨支架的发展趋势	(10)
第2章 羟基磷灰石人工骨	(12)
2.1 选择性激光技术(SLS)制备纳米多孔 HAP 人工骨及工艺研究	(12)
2.1.1 选择性激光烧结制备纳米多孔 HAP 人工骨	(12)
2.1.2 工艺参数对纳米多孔 HAP 人工骨微观结构的影响规律	(13)
2.1.3 纳米 HAP 人工骨机械性能演变规律与形成机理	(28)
2.1.4 纳米 HAP 粉末的激光烧结成型机理研究	(31)
2.2 HAP 烧结性能改善的实验研究	(32)
2.2.1 烧结样的制备与性能表征	(32)
2.2.2 添加少量 PLLA 改善 HAP 烧结性能的工艺规律	(33)
2.2.3 添加少量 PLLA 改善 HAP 烧结性能的作用机理	(45)
2.3 纳米氧化硅和碳纳米管增强陶瓷骨支架的性能研究	(48)
2.3.1 实验材料及方法	(49)
2.3.2 Nano-SiO ₂ 和 CNTs 对支架微观结构的影响	(49)
2.3.3 Nano-SiO ₂ 和 CNTs 对支架性能的影响	(53)
2.3.4 Nano-SiO ₂ 和 CNTs 对支架机械性能增强机理分析	(54)
2.4 本章小结	(55)

第3章 磷酸三钙人工骨	(57)
3.1 选择性激光烧结多孔陶瓷骨支架的制备及性能研究	(57)
3.1.1 选择性激光烧结制备多孔陶瓷骨支架	(57)
3.1.2 多孔骨支架的设计和制备	(59)
3.1.3 激光扫描速度对支架晶粒大小和机械性能的影响	(61)
3.1.4 机械性能和细胞黏附性能同微观结构的关联规律	(64)
3.1.5 多孔骨支架的生物活性	(66)
3.2 氧化锌增强多孔陶瓷骨支架的性能研究	(69)
3.2.1 氧化锌增强的多孔陶瓷骨支架的制备	(69)
3.2.2 氧化锌含量对骨支架微观结构的影响	(71)
3.2.3 氧化锌含量对骨支架性能的影响	(72)
3.2.4 增强后骨支架的生物活性	(75)
3.3 二氧化硅和氧化镁对支架生物性能与机械性能的影响	(78)
3.3.1 掺杂 SiO_2 和 MgO 陶瓷支架的设计与制备	(79)
3.3.2 SiO_2 和 MgO 对支架物相组成的影响	(81)
3.3.3 SiO_2 和 MgO 对支架机械性能的影响	(83)
3.3.4 SiO_2 和 MgO 对支架生物学性能的影响	(84)
3.4 引入瞬态液相制备骨支架的机理及工艺	(88)
3.4.1 多孔骨支架的制备	(88)
3.4.2 工艺参数对骨支架微观结构的影响	(89)
3.4.3 引入瞬态液相制备骨支架的机理	(99)
3.4.4 引入瞬态液相制备骨支架的机械性能	(100)
3.4.5 引入瞬态液相制备骨支架的生物学性能	(103)
3.5 本章小结	(108)
第4章 硅酸钙人工骨	(110)
4.1 多孔硅酸钙陶瓷支架的制备及成型机理研究	(110)
4.1.1 激光功率对硅酸钙支架微观结构的影响	(110)
4.1.2 激光功率对硅酸钙支架机械性能的影响	(113)
4.1.3 硅酸钙支架生物学性能	(115)
4.1.4 硅酸钙支架制备	(119)
4.2 纳米氧化锆增强多孔陶瓷骨支架的性能研究	(120)
4.2.1 Nano - ZrO_2 增强的多孔陶瓷骨支架的制备	(120)
4.2.2 Nano - ZrO_2 含量对骨支架微观结构的影响	(122)

4.2.3	Nano-ZrO ₂ 含量对骨支架性能的影响	(125)
4.3	羟基磷灰石晶须增强多孔陶瓷骨支架的性能研究	(129)
4.3.1	HAP 晶须增强骨支架的制备	(129)
4.3.2	HAP 晶须对支架机械性能的影响	(130)
4.3.3	HAP 晶须对支架微观结构的影响	(131)
4.3.4	HAP 晶须对支架物相组成的影响	(134)
4.3.5	HAP 晶须增强骨支架的生物活性	(135)
4.4	本章小结	(136)
第5章	镁黄长石人工骨	(138)
5.1	镁黄长石人工骨的制备及性能	(138)
5.1.1	镁黄长石人工骨的制备	(138)
5.1.2	工艺参数对镁黄长石人工骨微观结构的影响	(139)
5.1.3	镁黄长石人工骨生物学性能	(142)
5.1.4	镁黄长石人工骨的细胞黏附增殖性能	(144)
5.2	碳化硅晶须增强镁黄长石多孔人工骨的性能	(145)
5.2.1	SiC 晶须增强的复合人工骨的制备	(146)
5.2.2	SiC 晶须对复合人工骨微观结构的影响	(147)
5.2.3	SiC 晶须对复合人工骨力学性能的影响	(149)
5.2.4	SiC 晶须/镁黄长石复合人工骨的生物学性能	(150)
5.2.5	SiC 晶须/镁黄长石复合人工骨细胞黏附、增殖和分化性能	(152)
5.3	氮化硼纳米片增强镁黄长石多孔人工骨的性能研究	(154)
5.3.1	BN 纳米片/镁黄长石复合人工骨的微观结构	(155)
5.3.2	BN 纳米片/镁黄长石复合人工骨的力学性能	(157)
5.3.3	BN 纳米片/镁黄长石复合人工骨的生物学性能	(159)
5.3.4	BN 纳米片/镁黄长石复合人工骨的细胞黏附和增殖性能	(161)
5.4	本章小结	(163)
第6章	镁橄榄石人工骨	(164)
6.1	镁橄榄石支架的制备及性能研究	(164)
6.1.1	选择性激光烧结多孔镁橄榄石支架的制备	(164)
6.1.2	激光功率对支架微观结构的影响	(165)
6.1.3	激光功率对支架机械性能的影响	(166)

6.1.4	镁橄榄石支架的生物学性能研究	(168)
6.2	纳米 58S BG 增强镁橄榄石支架生物学性能的研究	(169)
6.2.1	镁橄榄石/Nano-58S BG 复合支架的制备	(169)
6.2.2	Nano-58S BG 对复合支架物相组成的影响	(171)
6.2.3	Nano-58S BG 对复合支架生物学性能的影响	(172)
6.2.4	Nano-58S BG 对复合支架力学性能的影响	(178)
6.3	T-ZnOw 增强镁橄榄石/58S BG 复合支架力学性能研究	(179)
6.3.1	T-ZnOw 增强的多孔镁橄榄石/58S BG 复合支架的制备	(179)
6.3.2	T-ZnOw 对复合支架力学性能的影响	(180)
6.3.3	T-ZnOw 对复合支架物相组成的影响	(181)
6.3.4	T-ZnOw 增强复合支架的机理研究	(182)
6.3.5	T-ZnOw 对复合支架生物相容性的研究	(187)
6.4	本章小结	(188)
第 7 章	聚合物人工骨	(190)
7.1	多孔聚乙烯醇支架的制备及成性机理研究	(190)
7.1.1	聚乙烯醇复杂多孔支架设计及制备	(190)
7.1.2	激光功率对聚乙烯醇支架微观结构影响	(192)
7.1.3	聚乙烯醇支架的机械性能和孔隙率	(196)
7.1.4	复杂多孔聚乙烯醇支架生物学性能	(198)
7.2	纳米羟基磷灰石增强多孔聚合物骨支架的性能研究	(199)
7.2.1	工艺参数对多孔骨支架微观结构和性能的影响	(200)
7.2.2	Nano-HAP 含量对骨支架微观结构和性能的影响	(204)
7.2.3	多孔支架的设计和制备	(207)
7.3	聚乙烯醇/硅酸钙复合骨支架的制备及成性机理研究	(209)
7.3.1	聚乙烯醇/硅酸钙复合骨支架设计与制备	(209)
7.3.2	聚乙烯醇/硅酸钙复合支架微观结构	(210)
7.3.3	聚乙烯醇/硅酸钙复合支架机械性能	(213)
7.3.4	聚乙烯醇/硅酸钙复合支架生物学性能	(214)
7.4	本章小结	(216)
第 8 章	复合材料人工骨	(218)
8.1	磷酸三钙/羟基磷灰石双相陶瓷支架的降解性能研究	(218)
8.1.1	TCP/HAP 双相陶瓷支架的制备	(218)

8.1.2 TCP/HAP 双相陶瓷支架的物相组成.....	(218)
8.1.3 TCP/HAP 双相陶瓷支架的降解性能.....	(219)
8.1.4 TCP/HAP 双相陶瓷支架的细胞相容性.....	(223)
8.2 表面结构对人工骨支架生物相容性的影响	(224)
8.2.1 人工骨支架表面结构	(224)
8.2.2 表面结构对人工骨支架生物相容性的影响	(227)
8.3 本章小结	(230)
参考文献	(232)

第1章 绪 论

1.1 人工骨概述

1.1.1 人工骨市场需求

人体组织的缺失或功能障碍是威胁人类健康的重大问题,也是人类患病和死亡的最主要原因。特别是近年来随着人口老龄化,以及工业、交通、体育等事业的发展,对缺损组织尤其是移植骨的需求持续增长。据统计,国际骨科修复器材以147亿美元的年销售额约占世界医疗器械产业年销售额的1/10,且年增长率高达26%^[1]。在美国,每年涉及骨移植的病例超过100万,其中约80%需要植入人工骨材料,而全世界每年要实施400万例的植骨手术^[2,3]。我国是拥有13亿人口的发展中国家,目前肢体功能受限者超过1500万,其中残疾780万,由于缺乏理想的移植骨,且手术价格昂贵,只有少数经济富裕的患者才能承受,已有300万人不得不截肢^[4],且每年新增需进行移植骨手术的病例达300万,对移植骨的需求日益迫切。

长期以来,自体骨和异体骨是骨损伤修复广泛采用的植入材料^[5]。自体骨移植是从患者其他部位取出一定数量的骨移植到需要的部位,易被患者接受,是最理想的植骨材料,但这种方法无法满足大段骨移植的要求和大范围骨缺损的病例,而且自体异位取骨还会造成取骨区的各种并发症,不仅给患者带来二次损伤和额外的痛苦,而且影响术后及时的功能康复。异体骨主要来源于尸体、动物或患者家属等,因此来源较为充足,但容易产生疾病传播和免疫排斥反应等生物安全性隐患,而且新骨的再生过程缓慢,不利于患者的术后功能恢复^[6]。人们渴望得到一种能实现受损组织的修复、替代与再生且来源充足、愈合时间短的人工骨,这也成为世界各国共同关注的课题。但我国人工骨制造技术水平目前尚处于初级阶段,十几亿人口医疗保健需求的巨大压力与人工骨制造领域的薄弱基础形成了尖锐的矛盾。因此人工骨的研究具有重大的社会意义和巨大的经济效益。

1.1.2 人工骨性能要求

人类一直梦想有一天骨头能像身体的其他再生组织一样在受损后可进行自我修复,新兴的方法是利用可降解材料做成三维人工骨支架,使骨细胞在其表面繁殖生长,材料在骨生长的同时逐渐降解直至完全吸收^[7]。为了提高移植骨愈合率,减少并发症,需要人工骨满足以下要求^[8,9]:①良好的生物相容性。人工骨材料本身不仅要对人体无毒、不引起炎症和免疫排斥等,同时还要有利于细胞在支架上黏附、增殖和分化。②可降解且速率可调。降解产物为新骨的形成提供营养,或者随人体新陈代谢的产物排出体外,一定时间后骨材料逐渐被人体再生骨组织所替代,且降解率必须与骨生长率一致。③完全贯穿的三维多孔结构且可控。与植入部位相一致的孔尺寸、孔隙率和孔结构,有利于细胞和组织繁殖生长、营养的传输以及血管和神经的长入,一般认为孔径在 100 ~ 500 μm 具有较优的效能。④优异的力学性能。材料做成多孔状后其强度必然下降,因此要在孔隙和强度之间取得一个最佳平衡点。⑤良好的可加工性。根据植入部位的外形和孔隙结构,便于加工成相匹配的三维结构,实现个体化定制,而且植入体内后能保持原有形状。

因此,如何获得化学组成、外形和结构与自然骨相似,具有较佳力学性能(强度高、韧性好),且具有良好生物相容性和生物活性的人工骨医用生物修复材料已成为近年来该领域研究热点之一。

1.1.3 人工骨材料分类

由于不同个体和不同组织结构与功能的特殊性,所设计的人工骨支架材料种类繁多。目前,国内外研究应用较多的人工骨支架材料主要有天然生物材料、金属材料、可降解高分子材料和生物陶瓷材料以及相互之间复合形成的复合材料。

(1) 天然生物材料

天然生物材料^[10]具有良好的生物相容性及细胞亲和性,且其降解产物能被机体完全吸收,无毒副作用,来源丰富,价格低廉。存在的问题是机械性能不足,降解速度无法确定,可加工性能差。

常用的天然支架材料主要包括胶原、甲壳素、珊瑚、壳聚糖,以及它们的衍生物等。C. Z. Xu 等^[11]将胶原基复合骨支架植入大鼠体内数周后未发现排斥及炎症反应,证实了胶原基复合支架具有促进新骨和血管再生的能力。为了弥补天然生物材料机械性能的不足,J. H. Shim 等^[12]利用实体自由成形制造技术制备了由多种天然生物材料构成的复合支架,并通过细胞相容性实验发现复合支架有利于细胞的黏附、增殖和生长。M. B. Keogh 等^[13]利用冷冻干燥法制备了胶原-糖胺聚糖人工骨支架,体外细胞培养 35 天后发现了矿化骨的形成,且成骨过程与支架

形状和大小的减少过程相一致,证实了该支架在促进骨组织再生方面的巨大潜力。为了提高支架材料的生物活性,K. Madhumathi 等^[14]向甲壳素水凝胶中添加了一定量的纳米 SiO_2 ,经冷冻干燥法制备了甲壳素/二氧化硅复合支架,并通过模拟体液试验和 MG 63 细胞测试发现制备的复合支架具有良好的生物活性、细胞相容性和无毒性。

(2) 金属材料

金属材料具有高机械强度、疲劳强度以及良好的机械加工性能,在承重部位的骨缺损修复中取得了广泛的应用。但缺点是生物力学相容性不好,与植入部位生物力学性能的不匹配会导致植入支架松动或脱位,甚至出现二次骨折,且此类材料长期处于人体环境中,极易产生对人体有害的金属离子^[15]。

目前临床中常用的金属材料主要包括不锈钢、钴铬钼合金和钛镍合金等。其中钛合金由于比重与人骨相近,无金属过敏,能抵抗分泌物的腐蚀且无毒,与人体组织有良好的相容性,被称为“生物金属”人工骨。D. Wen^[16]研究发现 316L 不锈钢多孔支架具有与皮质骨相似的拉伸强度,但弹性模量不一致,细胞培养过程中大量细胞外基质和钙矿物沉积在类骨层表面,表明了良好的生物相容性,骨髓细胞和骨膜细胞在支架上的成骨性能没有显著差异。I. Gotman^[17]利用发泡法制备的多孔 NiTi 骨支架表现出了良好的强度和延展性,同时具有低的 Ni 离子释放,研究还发现在表面沉积氮化钛涂层能够改善支架的耐腐蚀特性,通过碱处理或仿生磷酸钙盐沉积能够使支架获得更好的生物活性。Y. Li 等^[18]利用 SaOS_2 成骨细胞进行了钛及钛合金在粉末和块体状态下的细胞毒性研究,结果发现钛和铌只有在粉末形式时具有细胞毒性,而钼和硅在粉末和块体形式下都表现出了细胞毒性,对钼、钛、铌和硅而言,安全的离子浓度分别为 $8.5 \mu\text{g/L}$ 、 $15.5 \mu\text{g/L}$ 、 $172.0 \mu\text{g/L}$ 和 $37000.0 \mu\text{g/L}$ 。X. Wang 等^[19]利用造孔剂法制备了钛合金多孔支架,并采用仿生法在支架表面涂覆 Ca/P 涂层来改善骨传导性能,细胞培养实验表明表面涂覆 Ca/P 涂层的多孔钛合金支架更有利于细胞的黏附和增殖。但考虑到金属材料植入人体后产生的副作用,进一步改善金属材料与机体组织的生物相容性,提高安全使用性能是这类材料所面临的主要问题。

(3) 可降解高分子材料

可降解高分子材料^[20]具有良好的生物相容性、可降解性和可吸收性,且韧性强、易于成型。近年来其作为软骨组织工程支架材料取得了良好的临床效果,尤其以聚乳酸(PLA)、聚乙酸(PGA)及其共聚物(PLGA)的应用最为广泛。N. Zhu 等^[21]采用快速冷冻原型技术制备了 PLLA/壳聚糖复合人工骨支架,通过红外光谱和扫描电镜等手段测试了支架的化学组成、表面形貌和孔隙结构,发现壳聚糖与 PLLA 的含量比以及冷冻温度是影响支架机械性能的主要因素。H. Xu 等^[22]利用 CT 技术、CAD/CAM 技术和三维打印技术实现了 PGA/PLA 支架的个性化制

备,并通过体外细胞培养实验表明该支架具有良好的细胞相容性。E. Saito 等^[23]分别利用 PLLA 和 PLGA 制备了三种结构类型的多孔支架,并在种植骨形态发生蛋白后植入老鼠体内,组织学分析表明 4 周后 PLGA 支架发生降解但未保持原始结构,而 PLLA 支架在 8 周后仍保持原始结构并能更好地促进骨组织长入;同时发现植入后两者的机械性能均逐渐降低,但硬组织的长入使得 PLLA 支架具有更高的机械性能。Y. X. Huang 等^[24]采用热致相分离法制备了多孔 PLGA/HAP 支架,研究了溶剂组成、聚合物浓度、HAP 含量、粗化温度和时间对支架微观形貌和机械性能的影响,结果表明 HAP 的引入改善了支架的机械性能和吸水能力,同时体外细胞培养发现该支架具有高的细胞黏附能力和碱性磷酸酶活性。

尽管有机高分子材料有着良好的可降解性、易于成型等优点,但细胞亲和性差,其酸性降解产物易引起无菌性炎症和肿胀并发症,机械强度不足、聚合物中残留的有机溶剂易产生毒副作用以及周围组织的纤维化和免疫反应^[25],更重要的是这类材料表面缺乏细胞识别信号,与细胞间缺乏生物性相互作用^[26]。

(4) 生物陶瓷材料

生物陶瓷材料^[27]由于良好的生物相容性、可降解性、骨诱导和骨传导性,已逐渐成为骨组织工程研究领域的热点和重点。目前应用较多的主要有羟基磷灰石(HAP)、磷酸三钙(TCP)、自固化磷酸钙骨水泥(CPC)、生物活性玻璃(BG)以及相应的复合材料。磷酸三钙具有良好的生物相容性、骨传导性以及降解性能,不足之处在于体内降解过快、润湿性较差等。生物活性玻璃在沉积过程中可吸附其他的生物活性分子,从而形成一层对成骨细胞具有强烈亲和性的界面,缺点是在体内不易降解、不易成型以及脆性大等^[28]。磷酸钙骨水泥作为骨移植替代材料植入人体后,能够自行硬化形成自然骨主要成分磷灰石,但也存在抗水溶性和水溶性差、降解速度缓慢的缺点,因此其临床应用受到了一定的限制。

1.2 人工骨支架的制备方法

1.2.1 传统制备方法

目前,用于制备人工骨支架的传统方法主要包括:气体发泡法(gas foaming)^[29]、添加造孔剂法(adding pore-forming agent method)^[30]、相分离/冷冻干燥法(phase separation)^[31]、纤维粘接法(fiber bonding)^[32]、颗粒烧结法(particle sintering)^[33]以及有机泡沫浸渍法(foam impregnation)^[34]。这些人工骨支架传统制备方法的制备工艺特点及优缺点如表 1-1 所示。

荷兰的 Drissen 等^[35]利用气体发泡法制备了多孔 β -TCP 支架。他们将微米 β -TCP 粉末和黏结剂以 85:15 ~ 80:20 的比例均匀混合,向混合物中加入蒸馏

水,球磨4小时,蒸去一部分的水形成浆料。然后用松香和饱和 NaOH 水溶液来制备发泡剂。然后将发泡剂加入到浆料中并混合均匀,将混合物倒入石膏模中成型,经脱模、干燥、烧结处理后最终制得压缩强度大约为 7 MPa,孔径为 5 ~ 100 μm 的支架。

武汉理工大学生物材料中心的闫玉华等^[36]曾采用添加造孔剂法,以高温炉中烧结得到的 β -TCP 粉末为原材料,选用石蜡作为致孔剂,并添加适量黏结剂,成功制备出具有多孔结构的 β -TCP 生物降解陶瓷。用 SEM 检测发现,支架具有分布均匀的连通气孔,微孔多在 30 μm 以下。

表 1-1 传统制备人工骨支架的方法

方法	制备工艺特点	优点	缺点
气体发泡法	向陶瓷组分中添加可形成挥发性气体物质,加工时产生泡沫,经干燥和煅烧处理得到多孔陶瓷。	孔隙率高,孔互连性好,在制备工艺过程中不添加有机溶剂。	对原料要求高,制备工艺条件不易控制,孔与孔之间大多数非连通。
添加造孔剂法	利用易挥发物在坯体中占一定的空间,然后经排塑烧结处理,使易挥发物离开基体而形成气孔。	可以制得形状复杂、孔结构和大小各不相同的多孔陶瓷。	气孔分布均匀性较差,不适合制备具有较高气孔率的制品。
相分离/冷冻干燥法	将聚合物溶液、乳液或水凝胶,一起得到油包水乳液,并浇铸到模具中,冷冻干燥脱除水分和溶剂,得到多孔支架。	避免高温,有利于生物活性分子的引入和释放,孔的比表面积大,易操作。	孔径尺寸往往偏小,且制备过程中引入的有机溶剂很难完全去除。
纤维粘接法	由 PGA 或其共聚物等聚合物纤维构成,利用纺织技术将直径 10 ~ 15 μm 的纤维制成孔径可变的支架。	孔隙率可控,最高可达 97%,面积和体积比可达到 0.05 μm^{-1} 。	结构稳定性差,浸湿后不易保持形状,孔隙率和孔的尺寸不易控制。
颗粒烧结法	颗粒按照一定堆积方式可以形成颗粒间空隙,通过烧结使陶瓷颗粒接触部分烧结在一起,颗粒间形成互连的气孔。	支架的孔隙率可以达到 65% 左右,孔径分布较均匀。	气孔连通性较差。烧结时间较长,材料的力学性能较低。
有机泡沫浸渍法	用可燃尽的多孔载体(一般为泡沫塑料)来吸附陶瓷浆料,然后在高温条件下烧尽载体材料而形成多孔结构。	气孔分布均匀、成本低廉、工艺过程简单,适于工业化大生产。	在制备过程中泡沫塑料的强度和弹性对多孔陶瓷的结构和性能有很大的影响。

比利时的 Maquet 等^[37]利用相分离/冷冻干燥法制备出具有不同生物玻璃含量(10%, 25%, 50%)的 PDLLA 和 PLGA 复合支架。将聚合物溶解在碳酸二甲酯

溶剂(w/v 为 5%)中并经搅拌混合均匀后,将一定量的 45S5 生物活性玻璃粉末加入到上述混合溶液中,用超声波振荡 15 分钟混合均匀,然后将混合溶液在液氮环境中 -196°C 下冷冻 2 小时,再在 -10°C 和 0°C 的真空环境中分别蒸发 2 天,使溶剂蒸发掉,最后在常温下,放在真空环境中干燥,使混合物达到恒重,就可制得多孔的复合支架。

暨南大学的丁珊等^[38]利用纤维粘接法制备孔径为 $200 \sim 500 \mu\text{m}$,孔隙率为 82.81% 的 PLA/TCP/Collagen 多孔支架材料。首先将 TCP 粉末、PLA 粉末和胶原蛋白纤维均匀混合,置于瓶中用超临界 CO_2 密封,在压力泵下反复降压-升压,最终制备出多孔支架材料,力学性能测试发现胶原纤维的加入能够明显降低材料的压缩强度和模量。

爱尔兰的 Tancred 等^[39]利用颗粒烧结法制备出与人体骨形态相似的多孔磷酸钙生物陶瓷支架。将 β -TCP 粉末和 HAP 粉末按 1:3 的比例混合均匀,再加入 3% 的氰乙稀短纤维作为造孔剂,将混合物放入试管中并混合均匀,然后在高温炉中将升温 and 降温速率都控制为 $4^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 、 1200°C 下烧结 3 小时。最终制备出孔径为 $10 \sim 200 \mu\text{m}$,孔隙率达到 60% 以上的多孔支架。

上海组织工程研究与开发中心的刘广鹏等^[40]利用有机泡沫浸渍法制备出了表面与内部均匀分布着大孔与微孔网络状结构的多孔 β -TCP 材料。向制备的 β -TCP 粉末中加入适量的黏结剂并混合均匀制成浆料。将有机泡沫浸渍在浆料中,然后挤出多余浆料,干燥后在 1100°C 保温 3 小时,再冷却至室温即可获得多孔 β -TCP 生物陶瓷。

多孔骨支架的传统的制备方法虽然可以制造出孔大小和孔隙率不同的多孔支架,但是,这些方法缺乏对孔的大小、孔的互连性以及孔的空间走向等的控制,同时也很难制造具有任意复杂形状的多孔支架^[41]。因此,如何获得能够满足内部相互连通的多孔结构的外部复杂的形状要求的三维骨支架,其制备方法是有待解决和研究的课题。

1.2.2 快速成型制备方法

快速成型(rapid prototyping, RP)技术是指通过计算机控制,基于离散叠加成型原理堆积粉末材料,通过计算机处理的三维 CAD 数据,根据不同的技术方法快速制造出实体零件。其基本过程是首先对零件的三维 CAD 数据模型进行分层切片处理,得到零件的二维截面轮廓信息,然后计算机根据每一层的数据信息,以特定的成型工艺(选择性烧结粉末材料、固化液态光敏树脂或是切割片状材料等)有选择性地烧结一层又一层的粉末材料,从而制作出与该层截面形状一致的具有一定微小厚度的片状实体,然后再采用聚合、黏结、熔结等技术手段逐层累加成一體,便可以制造出整个零件的实体。

目前, RP 技术的工艺方法有几十种, 其中按制造工艺原理进行分类主要包括: 光固化成形技术 (stereo lithography apparatus, SLA)、分层实体制造技术 (laminated object manufacturing, LOM)、熔融沉积制造技术 (fused deposition modeling, FDM)、三维打印技术 (three dimensional printing, 3DP)、激光选择性激光烧结技术 (Selective Laser Sintering, SLS)。这些方法用于制造骨组织工程多孔支架的基本工艺过程是一致的, 如图 1-1 所示。

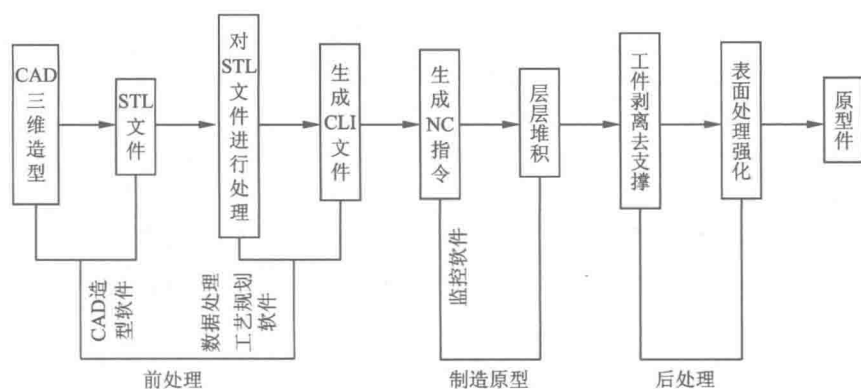


图 1-1 RP 制造多孔骨支架的基本工艺过程

快速原型零件的制造从 CAD 模型的设计到零件的加工完成, 只需要几个小时到几十个小时, 而且加工过程中不需要专门的工装夹具和模具, 大大缩短了新产品试制时间。RP 技术能用于制造的原型材料种类很多, 包括聚合物材料、金属材料、陶瓷材料以及它们的复合材料。同时 RP 技术能够将零件复杂的三维制造简化为简单的二维制造, 可以制造外形复杂的各种零件, 零件的形状越是复杂越能显示出 RP 技术的优越性, 特别适用于外形复杂用传统切削和磨削加工难以加工的零件。RP 技术既是现代科技发展的产物, 又是它的应用, 具有高新技术特征。同传统的多孔骨支架的制备方法相比, RP 技术具有不可比拟的优势。

西安交通大学的李祥等^[42]利用光固化快速成型技术间接制造得到了具有可控的内部微管道结构的磷酸钙 (CPC) 骨组织工程支架。他们首先利用三维 CAD 软件 Unigraphics 18.0 设计孔隙率为 36.5% 的支架模型, 然后将模型的 CAD 数据转换为 STL 格式文件, 利用光固化快速成型设备 (SPS600A) 制备出相对应的环氧树脂模具, 将 CPC 浆体注射到模具中, 烘干后放入电阻炉中烧结去掉环氧树脂, 最终制造出与设计相符的三维多孔支架。

美国的 Klosterm 等^[43]采用分层实体制造方法制备了多孔的 SiC 陶瓷件。他们首先利用体积分数为 55% ~ 60% 的 SiC 粉末和 C 粉末均匀混合制备出陶瓷生